



# КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.12/14-018.74+159.942

## ВЛИЯНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СОСУДОВ И СЕРДЦА В УСЛОВИЯХ ДЕЙСТВИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПСИХОСОЦИАЛЬНОГО СТРЕССА

## THE EFFECT OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION ON VASCULAR AND CARDIAC REMODELING IN THE CONDITION OF CHRONIC PSYCHO-SOCIAL STRESS

**И.С. Луцкий**  
**I.S. Lutsky**

*Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького  
Украина, 83003, г. Донецк, пр. Ильича, 16  
Donetsk National Medical University of Maxim Gorky  
Ukraine, 83003, Donetsk, Illich Av. 16*

*E-mail: lutsky.ig@rambler.ru*

**Ключевые слова:** хронический психосоциальный стресс, стрессорные гормоны, эндотелиальная дисфункция, эндотелин 1, ремоделирование.

**Key words:** chronic psycho- social stress, stress hormones, endothelial dysfunction, endothelin 1, remodeling.

**Аннотация.** Исследовали влияние эндотелиальной дисфункции на процессы ремоделирования сосудов и сердца в условиях действия хронического психосоциального стресса. В качестве объекта, подверженного действию хронического стресса, обследовали машинистов магистральных локомотивов, в качестве контроля – здоровых добровольцев. Полученные результаты свидетельствуют, что хроническое действие стрессоров сопровождается активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы с увеличением содержания в крови гормонов стресса (адренокортикотропного гормона, кортизола, кортикостерона). На этом фоне происходит развитие эндотелиальной дисфункции с нарушением секреции основных вазорегуляторов: угнетением продукции системы оксида азота и активацией производства эндотелина 1. Указанные процессы способствуют запуску системных механизмов ремоделирования сосудов (в том числе сосудов головного мозга) и сердца. Процессы ремоделирования приводят к снижению кровотока по сосудам головного мозга, способствуют субклиническому поражению органов-мишеней (увеличению толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий, увеличению массы миокарда левого желудочка), что повышает риск развития цереброваскулярных событий.

**Resume.** Effect of endothelial dysfunction on cardiac and vascular remodeling in the condition of chronic psycho-social stress was explored. As a model of the stress effects railroad engineers were examined. As a controls, healthy volunteers were examined. These results indicate that the effect of chronic stress is accompanied by activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis with an increase levels of stress hormones in the blood (adrenocorticotrophic hormone, cortisol, corticosterone). Against this background, the development of endothelial dysfunction with the violation of secretion basic vazo-regulators like the inhibition of nitric oxide system's production and activation of endothelin-1 production take place. These processes facilitate the activation system mechanisms of vascular (including cerebral vessels) and cardiac remodeling. Remodeling processes lead to a reduction of blood flow through the brain vessels and subclinical organ damage (an increased intima-media thickness of the common carotid arteries, an increased left ventricular mass). This increases the risk of cerebrovascular events.

### Введение

Эндотелий сосудов выполняет ключевую роль в обеспечении непрерывного обмена веществ, поддержании тромбозоустойчивости поверхности эндотелиоцитов, участвует в синтезе и метаболизме биологически активных веществ, регулирующих сосудистый тонус, оказывающих влияние на пролиферацию мышечных элементов сосудистой стенки, контролирующих реакционную способность лейкоцитов и тромбоцитов [Vita, 2011].

Нарушение функции эндотелия сосудов выступает одним из решающих факторов в развитии и исходах сердечно-сосудистых заболеваний [Sampson et al., 2015]. Доказана роль эндотелиальной



дисфункции (ЭД) в развитии и течении гипертонической болезни [Arjamaa, 2014], атеросклероза [Mudau et al., 2012], сахарного диабета [Hamilton et al., 2013], метаболических нарушений [Polovina et al., 2014] и др. Важное значение в этих процессах отводится активизации, в связи с ЭД, выработки пептида эндотелина 1 (ЭТ-1), обладающего вазоконстрикторным, пролиферативным и про-гипертрофическим действием на сосудистую систему; из несосудистых эффектов ЭТ-1 следует указать на стимулирование гипертрофии миокарда, фиброза и воспаления [Richard et al., 2014]. Избыточная экспрессия ETA рецепторов к ЭТ-1 способна напрямую вызывать структурное ремоделирование сосудистой системы при нормальном артериальном давлении [Amiri et al., 2004], а также способствовать развитию гипертрофии миокарда в отсутствии легочной гипертензии при гипертрофической кардиомиопатии [Hasegawa et al., 1996].

Ряд проведенных исследований свидетельствует о взаимосвязи между хроническим психологическим стрессом и повышенным риском преждевременной смертности от сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний [Громова, 2012, Hamer et al., 2012], важная роль в этих процессах отводится ЭД [Poitras et al., 2013], в частности, активной продукции ЭТ-1 [Yammine et al., 2014].

Целью исследования явилось изучение влияния хронического психосоциального стресса (ХПСС) на формирование ЭД и ремоделирование сосудов мозга и сердца.

### Материалы и методы исследования

В качестве объекта, подверженного воздействию хронического стресса, обследовали 160 машинистов магистральных локомотивов (ММЛ), которые составили основной объект исследования (ОИ). Подверженность воздействию факторам стресса оценивали с использованием шкалы психологического стресса PSM-25 (Lemire L. et al., 1990). В исследование включали ММЛ с показателями психологической напряженности выше среднего (больше 100 баллов). Сформировано 5 групп ММЛ в зависимости от возраста и стажа работы, который выступал в качестве меры длительности действия стресса. Группа (гр.) 1 - 30 машинистов после окончания техникума, возраст  $19.32 \pm 0.91$  (стаж работы до 1 года); гр. 2 - 39 ММЛ, возраст  $27.28 \pm 1.28$  (стаж работы 5-7 лет); гр. 3 - 31 человек, возраст  $37.32 \pm 1.08$  (стаж работы 14-17 лет); гр. 4 - 30 машинистов, возраст  $46.97 \pm 1.07$  (стаж работы 21-24 года) и гр. 5 - 30 ММЛ, возраст  $56.5 \pm 1.05$  (стаж работы 30-34 года). В качестве контроля обследовали 100 практически здоровых мужчин - добровольцев, составивших контрольный контингент (КК), они имели низкие показатели психологической напряженности (менее 100 баллов). КК был распределен на группы, идентичные по возрастным параметрам ММЛ: гр. 1 - 20 человек, возраст  $19.62 \pm 0.87$ ; гр. 2 - 20 добровольцев, возраст  $26.42 \pm 0.78$ ; гр. 3 - 20 мужчин, возраст  $34.52 \pm 1.19$ ; гр. 4 - 20 человек, возраст  $45.09 \pm 1.05$  и гр. 5 - 20 добровольцев, возраст  $55.34 \pm 1.10$ .

Мозговой кровоток изучали на ультразвуковом доплеровском аппарате VIVID-3, компании GE (США), в режиме триплексного сканирования, датчиком 7 МГц. Измеряли максимальную ( $V_{max}$ ) и минимальную ( $V_{min}$ ) скорость кровотока по интракраниальным сосудам, рассчитывали пульсационный индекс Gosling (IP) и индекс периферического сопротивления Pourselot (IR). Проводили измерение толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии (КИМ ОСА) в области задней стенки основной артерии на расстоянии 1 см от ее бифуркации с двух сторон и вычисляли среднее значение. С применением кардиологического датчика 3.5 МГц измеряли толщину межжелудочковой перегородки (МЖП), задней стенки левого желудочка в диастолу (ЗСЛЖ<sub>д</sub>), конечно-диастолический размер левого желудочка в диастолу (КДР<sub>д</sub>) в соответствии с рекомендациями Американского комитета специалистов по эхокардиографии (ASE), вычисляли массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) по формуле:  $ММЛЖ = 0.8(1.04([МЖП + ЗСЛЖ_д + КДР_д]^3 - (КДР_д)^3)) + 0.6$  гр.

Для определения активности центральных стрессорных систем исследовали уровень в крови АКТГ; функциональное состояние периферического отдела стрессорной системы изучали по содержанию кортизола и кортикостерона. Применяли метод иммуноферментного анализа, использовали наборы фирмы DSL (США) и ELISA (ФРГ). Содержание ЭТ-1 и предсердного натрийуретического пептида (ПНУП) в сыворотке крови также изучали методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы DSL (США).

Концентрацию в крови оксида азота (NO) определяли по уровню его стабильного метаболита нитрит-аниона  $NO_2^-$  с применением реактива Грисса. Показатели биохимической реакции регистрировали на спектрофотометре "Specord 200" при длине волны 546 нм.

Статистическую обработку полученной информации проводили с помощью пакета прикладных программ "Statistica - 7.0" компании StatSoft. Для оценки межгрупповой разницы применяли непараметрические методы статистики: для двух независимых групп использовали критерий Манна - Уитни, для нескольких независимых групп критерий Фридмана ANOVA и Кендал. Корреляцию между изучаемыми параметрами оценивали по методу Спирмена. Для качественных признаков рассчитывали критерий  $\chi^2$  Пирсона. Разница считалась значимой, если уровень погрешности не превышал 5% ( $p < 0.05$ ). Результаты представлены в виде  $M (95\% ДИ)$ .



## Результаты и обсуждение

Оценка активности стрессорных систем, полученная в процессе проведенного исследования свидетельствует, что действие хронического психосоциального стресса сопровождается активацией механизмов нейрогуморального реагирования (табл. 1). В первые годы действия стрессоров (гр. 1 ММЛ) наблюдается статистически значимый рост продукции гормонов центрального и периферического звеньев стрессорной системы. Через 5-7 лет действия стрессоров в гр. 2 машинистов уровни АКТГ, кортизола и кортикостерона приближаются к значениям в гр. 2с контроля, что свидетельствует о формировании определенного этапа адаптации к действию факторов хронического стресса. Начиная с гр. 3 обследованных вновь отмечена активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы со значительным увеличением содержания гормонов стресса в крови, которая продолжалась до завершения исследования. Оценка состояния стрессорной системы в условиях действия хронического психосоциального стресса свидетельствует о мощности стрессоров, его составляющих, достаточной для активации и поддержания нейрогуморального ответа.

Таблица 1

Table. 1

**Содержание АКТГ, кортизола и кортикостерона в исследуемых группах**  
**The concentration of ACTH, cortisol and corticosterone in the study groups**

Показатель		Группы				
		1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
АКТГ, пмоль/л (95% ДИ)	ОИ	41.2* (27.2-55.3)	25.3 (17.4-33.1)	53.5* (34.9-74.9)	47.9* (29.6-68.9)	59.7* (25.9-93.9)
	КК	26.6 (22.5-30.6)	26.4 (22.2-30.7)	26.4 (22.0-30.7)	29.3 (24.9-33.7)	27.4 (23.6-31.1)
Кр, нмоль/л (95% ДИ)	ОИ	433.3* (350.6-516)	355.4 (315.5-395.3)	431.7* (400.4-470.2)	474.6* (395.2-557.3)	434.9* (367.0-502.8)
	КК	343.0 (313.2-372.8)	362.3 (328.9-395.7)	363.1 (327.4-398.8)	334.7 (304.0-365.3)	357.5 (336.9-378.1)
Кс, нмоль/л (95% ДИ)	ОИ	17.0* (14.5-19.6)	14.8 (12.9-16.8)	18.4* (15.8-21.1)	20.4* (17.0-24.5)	21.3* (17.1-25.5)
	КК	13.4 (11.7-15.0)	15.5 (12.7-18.3)	14.1 (12.6-15.6)	14.6 (13.4-15.8)	14.6 (12.5-16.4)

Примечание: \*-  $p < 0.05$  в сравнении с соответствующей группой контроля

При оценке размеров КИМ ОСА в группах машинистов и группах контроля обнаружена общая для них тенденция к увеличению значений рассматриваемого параметра (табл. 2). Следует отметить, что изменение толщины КИМ ОСА может быть проявлением естественного процесса «старения» сосудов [Madhuri et al., 2010].

Таблица 2

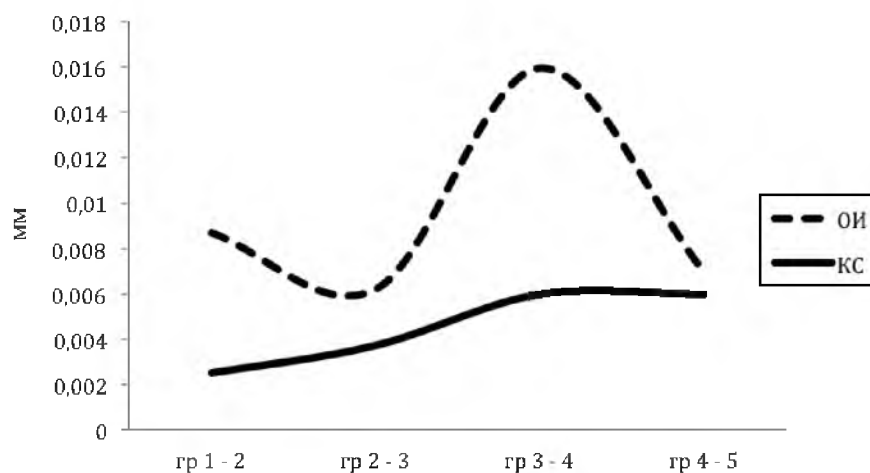
Table. 2

**Уровни эндотелиальных вазорегуляторов и значения КИМ ОСА в исследуемых группах**  
**Levels of the endothelial-derived vaso-regulators and the values of IMT CA in the study groups**

Показатель		Группы				
		1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
NO <sup>2-</sup> , мкмоль/л (95% ДИ)	ОИ	7.73** (6.81-8.64)	8.22*** (7.74-8.70)	7.61 (6.47-8.76)	5.54 (4.98-6.10)	3.31*** (2.78-3.84)
	КК	5.60 (5.59-5.62)	5.90 (5.83-5.97)	6.24 (6.17-6.31)	5.78 (5.64-5.92)	5.81 (5.44-6.18)
ЭТ-1, пг/мл (95% ДИ)	ОИ	7.76 (6.63-8.9)	8.46 (6.85-10.1)	12.89** (7.19-18.61)	21.24** (17.03-25.17)	33.3** (18.89-48.57)
	КК	6.29 (5.87-6.73)	6.74 (6.24-7.25)	6.81 (6.01-7.61)	6.61 (6.12-7.09)	6.66 (5.98-7.35)
КИМ ОСА, мм (95% ДИ)	ОИ	0.52 (0.49-0.55)	0.57 (0.54-0.6)	0.62 (0.57-0.66)	0.78* (0.72-0.84)	0.84* (0.79-0.89)
	КК	0.59 (0.57-0.61)	0.61 (0.56-0.66)	0.64 (0.58-0.69)	0.70 (0.66-0.74)	0.76 (0.73-0.79)

Примечание: \*-  $p < 0.05$ , \*\* -  $p < 0.01$ , \*\*\* -  $p < 0.001$  в сравнении с соответствующей группой контроля

В этой связи важным является скорость, с которой происходит увеличение толщины КИМ ОСА, что в определенной степени влияет на риск развития сосудистых событий [Polak et al., 2011]. Согласно полученным данным, уже в первые годы действия стрессоров темпы прироста размеров КИМ ОСА в группах обследованных превосходили соответствующие значения в группах контроля. Увеличение значений КИМ ОСА между гр. 1 и гр. 2 машинистов в 3.48 раза превосходило показатели между соответствующими группами контроля. В дальнейшем тенденция сохранилась и между гр. 2 и гр. 3 ММЛ, значения прироста были выше показателей в контроле в 1.67 раза. Наибольшие значения увеличения размеров КИМ ОСА наблюдали между гр. 3 и гр. 4 машинистов. В абсолютном выражении увеличение составило 0.016 мм, что в 2.67 раза было выше значений в соответствующих группах контроля (см. рисунок).



Темпы прироста толщины КИМ ОСА в исследуемых группах  
The growth rate of IMT CA in the study groups

Наиболее высокие темпы увеличения размеров КИМ ОСА совпадают с периодом формирования эндотелиальной дисфункции, что прослеживается в динамике изменения уровней основных эндотелиальных вазорегуляторов в группах машинистов: ЭТ-1 и стабильного метаболита оксида азота ( $\text{NO}_2^-$ ). Первые признаки напряжения в функционировании эндотелия сосудов прослеживаются уже в гр.1 машинистов: на фоне увеличения содержания ЭТ-1 (на 25% в сравнении с контролем) наблюдается статистически значимый рост  $\text{NO}_2^-$  (на 39%) в сравнении с соответствующей группой контроля, что, с нашей точки зрения, представляется компенсаторным явлением, спровоцированным возрастающими нагрузками на сосудистую систему стрессорных факторов (см. табл. 2). В дальнейшем, на фоне роста продукции ЭТ-1 в гр.4 и гр.5 ММЛ (в 3 и в 5 раза соответственно, в сравнении с аналогичными группами контроля) и угнетения функциональной системы NO отмечается максимальное увеличение прироста размеров КИМ ОСА (см. рис.).

Ремоделирование сосудов мышечно-эластического типа сопровождается изменениями их биомеханических и упруго-эластических характеристик [Jacobsen et al., 2008], что находит отображение в значениях сосудистых индексов и соответственно, параметрах кровотока. При оценке значений индекса периферического сопротивления Pourstlot (IR) и пульсационного индекса Gosling (IP) СМА установлено, что в гр. 1 и гр. 2 машинистов они были близки к показателям в контрольной группе (табл. 3). Однако, уже в гр. 3 машинистов указанные индексы статистически значимо превосходили значения в соответствующих группах контроля, что можно расценивать как свидетельство формирования процессов ремоделирования. Максимально высокие значения индексов IR и IP зафиксированы в гр. 5 ММЛ: IR превышал значения в соответствующей группе контроля на 38.6%, а индекс IP на 75%. Как видно из представленных результатов, максимальный рост индексов IR и IP приходится на период изменения вектора секреции эндотелием вазорегуляторов - с вазодилаторов на вазоконстрикторы. Можно предположить, что формирование эндотелиальной дисфункции у ММЛ, спровоцированное действием стрессоров, является важным фактором развития ремоделирования сосудов. Подтверждением служит и динамика изменений параметров кровотока по СМА. Исходные значения  $V_{\max}$  и  $V_{\min}$  в группе машинистов превосходили показатели в группе контроля, вероятно, как следствие преобладания в этот период эндотелийзависимой вазодилатации (см. табл. 1). Однако, уже в гр. 3  $V_{\min}$  и в гр. 4  $V_{\max}$  оказались статистически значимо ниже значений в соответствующих группах контроля. В гр. 5 эта разница по  $V_{\max}$  составила 19.2%, а по  $V_{\min}$  75.5%. Таким образом, изменения упруго-эластических характеристик исследуемых сосудов, отображением которых является увеличение индексов пульсации и резистентности СМА, приводят к снижению ЛСК, особенно  $V_{\min}$ , что позволяет предположить формирование хронической гипоперфузии мозга и снижение функциональных возможностей мозгового кровотока [Стороженко и соав., 2009, Yu et al, 2012].

Таблица 3  
Table. 3Показатели кровотока по СМА в исследуемых группах  
The index of blood flow in the MCA in the study groups

Показатель		группы				
		1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
СМА, V <sub>max</sub> , см/сек (95% ДИ)	ОИ	139.33* 129.71-148.96	121.21 116.38-126.03	107.48 100.60-114.36	95.07** 88.19-101.94	85.73*** 80.88-90.59
	КК	125.30 120.78-129.82	119.5 112.46-126.54	113.85 109.13-118.57	108.60 102.80-114.40	102.20 96.46-107.94
СМА, V <sub>min</sub> , см/сек (95% ДИ)	ОИ	79.67*** 74.92-84.42	61.72 59.06-64.37	49.48*** 46.12-52.85	40.77*** 37.61-43.92	32.60*** 30.72-34.48
	КК	66.55 (62.18-70.92)	61.40 56.79-66.01	62.25 59.56-64.94	56.55 52.06-61.04	57.20 53.31-61.09
СМА, IR (95% ДИ)	ОИ	0.43** 0.41-0.44	0.49 0.48-0.50	0.54*** 0.53-0.54	0.57*** 0.55-0.59	0.61*** 0.59-0.64
	КК	0.47 0.45-0.49	0.48 0.46-0.51	0.45 0.42-0.48	0.48 0.44-0.2	0.44 0.40-0.47
СМА, IP (95% ДИ)	ОИ	0.66* 0.64-0.68	0.73 0.71-0.75	0.85*** 0.83-0.86	0.93*** 0.88-0.97	1.05*** 0.98-1.12
	КК	0.69 0.5-0.73	0.73 0.67-0.78	0.65 0.59-0.69	0.72 0.64-0.79	0.60 0.52-0.68

Примечание: \*- p&lt;0.05, \*\* - p&lt;0.01, \*\*\* - p&lt;0.001 в сравнении с соответствующей группой контроля

Процессы ремоделирования в условиях действия хронического психосоциального стресса носят системный характер. Помимо обнаруженных изменений в мозговых сосудах, данные Эхо-КГ свидетельствуют о наличии структурно-морфологических изменений миокарда в исследуемых группах. В таблице 4 представлены сравнительные данные по ТМЖП<sub>д</sub> и ММЛЖ в группах ММЛ и контроле. Согласно полученным результатам изменение параметров ТМЖП<sub>д</sub> наблюдается уже в начальный период действия стрессоров: ТМЖП<sub>д</sub> в гр. 2 машинистов превосходит значения в соответствующей группе контроля. Тенденция сохранилась до окончания исследования и достигла максимума в гр.5 машинистов. Аналогичная динамика прослеживается и с показателями ММЛЖ в группах ММЛ: уже в гр. 2 ММЛЖ статистически значимо больше значений в гр. 2 контроля. Как и со значениями ТМЖП<sub>д</sub> максимальный прирост ММЛЖ зафиксирован в гр. 5 машинистов, что приходится на период максимальной активности эндотелиальных вазоконстрикторов.

Таблица 4  
Table. 4Показатели ТМЖП<sub>д</sub>, ММЛЖ и значений ПНУП в исследуемых группах  
The index of IVSd, LVM and the value of ANP in the study groups

Показатель		группы				
		1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
ТМЖП <sub>д</sub> , см, (95% ДИ)	ОИ	1.00 (0.97-1.03)	1.03* (1.01-1.06)	1.07 (1.04-1.10)	1.07* (1.03-1.11)	1.19*** (1.13-1.96)
	КК	0.99 (0.95-1.04)	0.99 (0.96-1.01)	1.03 (1.00-1.06)	1.03 (1.01-1.05)	1.04 (0.99-1.09)
ММЛЖ, гр, (95% ДИ)	ОИ	181.0 (169.2-192.8)	197.3*** (189.0-205.5)	202.1*** (190.8-213.4)	207.6*** (196.2-218.9)	230.3*** (212.6-247.9)
	КК	178.8 (166.1-191.6)	166.4 (152.8-179.9)	160.2 (148.4-172.0)	163.3 (154.4-172.2)	183.8 (167.0-200.5)
ПНУП, нг/мл, (95% ДИ)	ОИ	17.9 (15.4-20.6)	19.9* (17.4-22.5)	18.6 (15.2-21.9)	21.2** (17.3-25.2)	21.3** (18.3-24.3)
	КК	14.8 (12.6-16.9)	14.9 (12.8-17.1)	14.7 (12.9-16.4)	13.9 (11.8-16.1)	15.9 (14.3-17.5)

Примечание: \*- p&lt;0.05, \*\* - p&lt;0.01, \*\*\* - p&lt;0.001 в сравнении с соответствующей группой контроля

Факторы, приводящие к структурно-морфологической перестройке миокарда в условиях хронического действия стрессоров разнообразны и разноплановые. Помимо роста периферического сосудистого сопротивления, следует учитывать непосредственное влияние высокого содержания в кро-



ви глюкокортикоидов [Mannic et al., 2013]. В условиях избыточной нагрузки на кардиомиоциты инициируется синтез и увеличивается секреция натрийуретических пептидов [Arjamaa, 2014]. В проведенном исследовании рост содержания ПНУП отмечается в первые годы действия стрессоров (см. табл. 4). Максимальные его уровни приходятся на период наиболее активно протекающего процесса ремоделирования: на гр. 4 и гр. 5 машинистов, как свидетельство значительной нагрузки на кардиомиоциты.

Проведенный в исследовании анализ процессов ремоделирования сердца и сосудов свидетельствует, что ХПСС способствует повышению удельного веса факторов бессимптомного поражения органов-мишеней при оценке 10 летнего риска сердечно-сосудистой смертности (от кардиальных и церебральных событий) [European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012), 2012]. Так, среди машинистов КИМ ОСА > 0,9 мм и наличие атеросклеротических бляшек в стенках экстракраниальных сосудов выявлено у 36 (25,7%) обследованных, в группе контроля их было 14 (14%) человек ( $\chi^2=4.85$ ,  $p=0.027$ ). ИММЛЖ  $\geq 115$  г/м<sup>2</sup> определен у 24 (17%) машинистов и только у 2 (2%) представителей группы контроля ( $\chi^2=12.32$ ,  $p<0.001$ ).

### Выводы

Таким образом, хроническое действие стрессоров сопровождается активацией центральных и периферических звеньев гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Начальный период действия хронического психосоциального стресса сопровождается высоким содержанием в крови гормонов стресса (АКТГ, кортизола, кортикостерона), спустя 5-7 лет он сменяется резистентностью к действию стрессоров. Через 12-15 лет вновь наблюдается активация различных звеньев стрессорных систем, которая удерживается длительное время.

Хронический психосоциальный стресс способствует формированию процессов ремоделирования, которые носят системный характер с вовлечением сосудов (в том числе сосудов головного мозга) и сердца. Изменение упруго-эластических характеристик сосудов приводит к снижению параметров мозгового кровотока и повышает вероятность развития гипоперфузии мозга.

Вероятно, важная роль в развитии ремоделирования в условиях действия хронического психосоциального стресса отводится эндотелиальной дисфункции, спровоцированной хроническим действием стрессоров.

Процессы ремоделирования, протекающие под воздействием хронического психосоциального стресса увеличивают удельный вес бессимптомного поражения сердца и сосудов, что повышает риск развития кардиоцеребральных событий.

### Список литературы References

- Громова Е.А. 2012. Психосоциальные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Сибирский медицинский журнал, 27 (2): - 22-29.
- Gromova E.A. 2012. Psihosotsialnyie faktoryi riska serdechno-sosudistyyh zabolevaniy [Psychosocial risk factors for cardiovascular disease]. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal, 27 (2): - 22-29 (in Russian).
- Стороженко С.Ю., Афанасьев Ю.И. 2009. Состояние периферического сосудистого сопротивления, мозговой гемодинамики и цереброваскулярной реактивности у больных артериальной гипертензией. Российский медицинский журнал. 3: 9-14.
- Storozhenko S. Yu., Afanasev Yu. I. 2009. Sostoyanie perifericheskogo sosudistogo soprotivleniya, mozgovoy gemodinamiki i tserebrovaskulyarnoy reaktivnosti u bolnykh arterialnoy gipertenziy [The conditions of peripheral vascular resistance, cerebral hemodynamics and cerebrovascular reactivity in hypertensive patients]. Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal. 3: 9-14 (in Russian).
- Amiri F. et al. 2004. Endothelium-restricted overexpression of human endothelin-1 causes vascular remodelling and endothelial dysfunction. Circulation. Oct 12; 110(15): 2233-2240. Epub 2004 Oct 4, doi: 10.1161/01CIR.0000144462.08345.B9.
- Arjamaa O. 2014. Physiology of natriuretic peptides: The volume overload hypothesis revisited. World J Cardiol. 6(1): 4-7.
- Bernatova I. 2014. Endothelial dysfunction in experimental models of arterial hypertension: cause or consequence? Biomed Res Int. 2014: 598271. Epub 2014 Mar 13. doi: 10.1155/2014/598271.
- European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). 2012. Eur Heart J. 33: 1635-1701.
- Hamer M. et al. 2012. Psychological distress as a risk factor for death from cerebrovascular disease CMAJ. 184(13): 1461-1466.
- Hamilton S.J., Watts G.F. 2013. Endothelial dysfunction in diabetes: pathogenesis, significance, and treatment. Rev Diabet Stud. Summer-Fall. 10(2-3): 133-156.
- Hasegawa K. et al. 1996. Endothelin-1 and its receptor in hypertrophic cardiomyopathy. Hypertension. 27(2): 259-264.
- Jacobsen J.C. et al. 2008. A mechanism for arteriolar remodelling based on maintenance of smooth muscle cell activation. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 294(4):R1379-1389.



- Madhuri V. et al. 2010. Age associated increase in intima media thickness in adults. *Indian J Physiol Pharmacol.* 54(4): 371-375.
- Mannic T. et al. 2013. DHEA prevents mineralo- and glucocorticoid receptor-induced chronotropic and hypertrophic actions in isolated rat cardiomyocytes. *Endocrinology.* 154(3): 1271-1281.
- Mudau M., et al. 2012. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis. *Cardiovasc J Afr.* 23(4): 222-231.
- Poitras V.J., Pyke K.E. 2013. The impact of acute mental stress on vascular endothelial function: evidence, mechanisms and importance. *Int J Psychophysiol.* 88(2): 124-135.
- Polak J.F. et al. 2011. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 365(3): 213-221.
- Polovina M.M., Potpara T.S. 2014. Endothelial dysfunction in metabolic and vascular disorders. *Postgrad Med.* 126(2): 38-53.
- Richard V. 2014. Endothelin: From discovery to pharmacotherapeutic innovations. *Presse Med.* 43(7-8): 742-755.
- Sampson U.K. et al. 2015. Endothelial dysfunction: a unifying hypothesis for the burden of cardiovascular diseases in sub-Saharan Africa. *Cardiovasc J Afr.* 26(2 Suppl 1): S56-60.
- Vita J.A. 2011. Endothelial function. *Circulation.* Dec 20;124(25): e906-12. doi: 10.1161/circulationaha.111.078824.
- Yammine L. et al. 2014. Endothelin-1 and psychosocial risk factors for cardiovascular disease: a systematic review. 76(2): 109-121.
- Yu J. et al. 2012. Endothelium derived nitric oxide synthase negatively regulates the PDGF-survivin pathway during flow-dependent vascular remodeling. *PLoS One.* 7(2): e31495. doi: 10.1371/journal.pone.0031495.